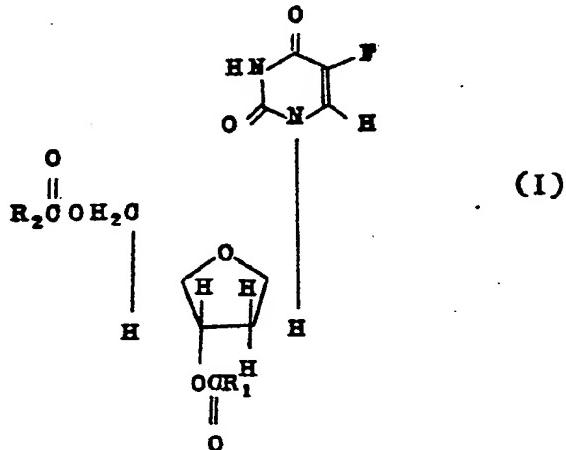




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 ³ C07H 19/06, A61K 31/70	A1	(II) 国際公開番号 WO 85/00608
		(43) 国際公開日 1985年2月14日 (14. 02. 85)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP84/00368</p> <p>(22) 国際出願日 1984年7月19日 (19. 07. 84)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭58-130756 特願昭59-8480</p> <p>(32) 優先日 1983年7月20日 (20. 07. 83) 1984年1月23日 (23. 01. 84)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; より (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 川口健夫 (KAWAGUCHI, Takeo) [JP/JP] 〒168 東京都杉並区久我山2丁目5番23号 Tokyo, (JP) 斎藤政彦 (SAITO, Masahiko) [JP/JP] 〒359 埼玉県所沢市北秋津876-2 所沢ヨーホーラス C-1006 Saitama, (JP) 鈴木嘉樹 (SUZUKI, Yoshiki) [JP/JP] 〒191 東京都日野市多摩平5丁目20番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 前田紘博, 外 (MAYEDA, Sumihiko et al.) 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)</p>		
<p>(81) 指定国 CH (欧洲特許), DE (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title: ANTINEOPLASTIC AGENT</p> <p>(54) 発明の名称 抗腫瘍剤</p> <p style="text-align: center;"> (I) </p> <p>(57) Abstract</p> <p>5-Fluoro-2'-deoxyuridine derivatives represented by formula (I), wherein R₁ and R₂ may be the same or different and each represents a C₁₋₁₈ alkyl group having a carboxy group as a substituent, a process for their preparation, and antineoplastic agents containing as effective ingredient a 5-fluoro-2'-deoxyuridine derivative of the general formula (I) wherein R₁ and R₂ are as defined above or each represents an alkyl group containing 9 to 14 carbon atoms.</p>		

(57) 要約



上記式(I)において、R₁、R₂が同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基を表わす5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体、その製造方法および上記式(I)において、R₁、R₂が同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基、または炭素数9～14のアルキル基を表わす5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FR フランス	ML マリー
AU オーストラリア	GA ガボン	MR モーリタニア
BB バルバドス	GB イギリス	MW マラウイ
BE ベルギー	HU ハンガリー	NL オランダ
BR ブラジル	IT イタリー	NO ノルウェー
BG ブルガリア	JP 日本	RO ルーマニア
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SD スーダン
CG コンゴー	KR 大韓民国	SE スウェーデン
CH スイス	LI リヒテンシュタイン	SN セネガル
CN カメルーン	LK スリランカ	SU ソビエト連邦
DE 西ドイツ	LU ルクセンブルグ	TD チャード
DK テンマーク	MC モナコ	TG トーゴ
FI フィンランド	VG マダガスカル	US 米国

明細書

発明の名称

抗腫瘍剤

技術分野

5 本発明は抗腫瘍剤に関するものである。更に詳細には、本発明は、低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しあつ安全性に於いて著しく優れており、生体内での5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの徐放化性能に於いても優れた5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

背景技術

5-フルオロウラシルは抗腫瘍作用を有する化合物として知られており、その作用機序は、生体内で5-フルオロウリジンモノホスフェート、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェート、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートへと代謝され、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートがチミジレートシンセターゼの作用を阻害するため、抗腫瘍効果を発現することが知られている。また5-フルオロ-2'-デオキシウリジンモノホスフェートは5-フルオロ-2'-デオキシウリジンへ代謝される。



これら代謝産物のひとつである 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンも抗腫瘍活性を有する化合物として知られている。しかしながら、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは試験管内(*in vitro*)の実験では強力を抗腫瘍効果を有するが、担癌動物を用いた *in vivo* の実験では 5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの抗腫瘍効果は十分ではないことが報告されている [Cancer Research, 19, 494 (1959); Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 97, 470 (1958); Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 104, 127 (1960); Ann. N. Y. Acad. Sci., 76, 575 (1958)]。

この原因としては、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは生体内に投与されたとき、その半減期が著しく短く、腫瘍細胞との接触時間が十分でないことによると考えられている [Cancer Research, 32, 1045 (1972), Clin. Pharmacol. Ther., 5, 581 (1964), Cancer Research, 38, 3479 (1978), Bull. Cancer (Paris), 66, 67 (1979), Bull. 20 Cancer (Paris), 66, 75 (1979), Europ. J. Cancer, 16, 1087 (1980)]。

この様な欠点を改善するために、今まで種々の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の研究がなされている。



例えは、3位をアシル化した3-アシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(特開昭54-163586号公報)、3位及び3',5'位をアシル化した3-アシル-3',5'-ジ-0-アセチル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(特開昭56-113797号公報、特開昭56-113795号公報)などが知られている。しかしながら、これらの誘導体は抗腫瘍効果の増強が十分ではなく、また安全性(治療係数)に於いても難点がある。

3'位及び5'位をアルカノイル基でアシル化した3',5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍活性を有することも報告されている(Biochemical Pharmacology, 14, 1605(1965))。この報告によれば3',5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンはいずれも、親化合物の5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍効果を示す10~40mg/kg/日の投与量の範囲で活性測定を試みているだけで、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ有意に高水準抗腫瘍効果と高い治療係数を有することを見い出すには至っていない。

3'位及び5'位をアルカノイル基でアシル化した3',5'-ジアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンであつて特にアセチル(C_2)、プロパン

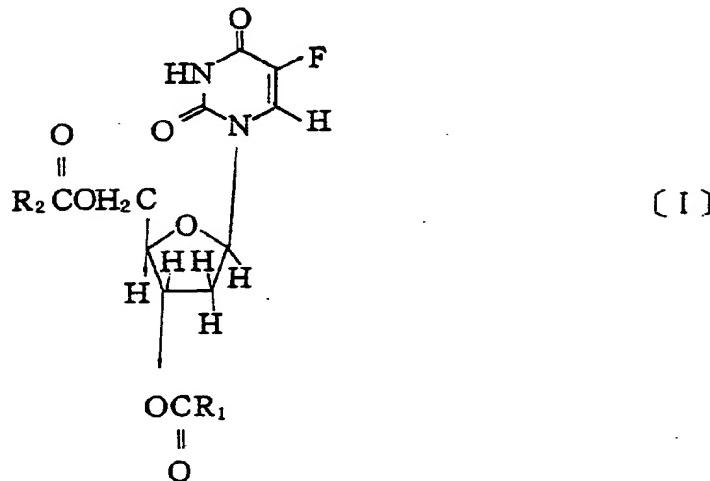


イル (C_3) , プタノイル (C_4) , ヘキサノイル (C_6) , バルミトイル基でアシル化した $3'$, $5'$ -シアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンについては、*Cancer Chemother. Pharmacol.*, 5 (1981) 6, 19~23 に、これら $3'$, $5'$ -シアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ低用量で抗腫瘍効果を有することが示されている。しかしながらこれらの $3'$, $5'$ -シアシル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンは、治療係数に関しては、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ2~3倍程度の改善を示しているにすぎない。

発明の開示

本発明では下記式 [I]

15



式中、 R_1 、 R_2 は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基、または炭素数9～14のアルキル基を表わす。

5 で示される5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤が提供される。

本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体は、低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しかつ安全性（治療係数）に於いて著しく優れており、生体内での5-フルオロー-2'-デオキシリジンの徐放化性能に於いても優れた化合物である。本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体で、 R_1 、 R_2 が、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基である化合物は、新規化合物である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の前記式〔I〕で表わされる5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体の R_1 、 R_2 は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基、または炭素数9～14のアルキル基を表わす。置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基のアルキル基としては、直鎖状もしくは分岐状



のアルキル基がある。カルボキシル基は、かかる
アルキル基の末端炭素原子に置換していてもよく、
末端炭素原子以外の炭素原子に置換していてもよ
い。カルボキシル基はアルキル基に 1 ケ置換して
いるのが好ましい。置換基としてカルボキシル基
を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基としては例
えばカルボキシメチル, 2-カルボキシエチル,
3-カルボキシプロピル, 4-カルボキシブチル,
5-カルボキシペンチル, 6-カルボキシヘキシ
ル, 7-カルボキシヘプチル, 8-カルボキシオ
クチル, 9-カルボキシノニル, 10-カルボキ
シデカニル, 11-カルボキシウンデカニル,
12-カルボキシドデカニル, 13-カルボキシ
トリデカニル, 14-カルボキシテトラデカニル,
15-カルボキシペンタデカニル, 16-カルボ
キシヘキサデカニル, 17-カルボキシヘプタ
デカニル, 18-カルボキシオクタデカニル, 3-
カルボキシ-3-メチルブチル, 2-カルボキシ
デカニル, 2-カルボキシドデカニル, 2-カル
ボキシテトラデカニル等が挙げられる。

炭素数 9 ~ 14 のアルキル基としては、例え
ばノナニル, デカニル, ウンデカニル, ドデカニル,
トリデカニル, テトラデカニル等が挙げられ、特
にノナニル, ウンデカニル, トリデカニルが好ま



しい。

本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体は薬理学的に許容される塩であつてもよい。
薬理学的に許容される塩としては、R₁, R₂が置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1~18
のアルキル基である場合には、カルボキシル基の塩であつてもよく、このような塩としては例えば
ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属の塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩などの2価もしくは3価の金属塩；アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩、モノメチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、モルホリウム塩、ピベリジニウム塩などの有機塩などが挙げられる。
薬理学的に許容される塩としては、3位の窒素原子と酸との酸付加塩でもよく、かかる酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸；酢酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、マレイン酸などの有機カルボン酸；メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸等が挙げられる。
本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体の具体例としては例えば次の化合物が挙げ



られる。

- 3', 5' - ジマロニル - 5 - フルオロ - 2' - デ
オキシウリジン
- 3', 5' - ジスクシニル - 5 - フルオロ - 2' -
5 デオキシウリジン
- 3', 5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' -
デオキシウリジン
- 3', 5' - ジアディビル - 5 - フルオロ - 2' -
デオキシウリジン
- 10 3', 5' - ジビメリル - 5 - フルオロ - 2' - デ
オキシウリジン
- 3', 5' - ジスペリル - 5 - フルオロ - 2' - デ
オキシウリジン
- 15 3', 5' - ジスペシル - 5 - フルオロ - 2' - デ
オキシウリジン
- 3', 5' - ジデカノイル - 5 - フルオロ - 2' -
デオキシウリジン
- 3', 5' - ジドデカノイル - 5 - フルオロ - 2'
- デオキシウリジン
- 20 3', 5' - ジテトラデカノイル - 5 - フルオロ
- 2' - デオキシウリジン
- 本発明によれば、一般式 [I] で示される 5 - フ
ルオロ - 2' - デオキシウリジン誘導体は、その抗
腫瘍効果をマウス白血病細胞 L1210 を移植した



担癌マウスの延命効果で調べると、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンが抗腫瘍効果を示す用量の10分の1~130分の1という極めて低用量で強い延命効果を示す。また、マウス白血病細胞L1210を移植した担癌マウスの生存日数を[最大增加させるに要する投与量(ILS_{max})]/30%増加させるに要する投与量(ILS₃₀)]で示される治療係数は親化合物である5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの5~20倍高いことが明らかとなつた。

更に、本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は、ブタ肝エステラーゼ等を用いたin vitroの系で、酵素反応によつて徐々に5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを放出することが明らかとなつた。

このことは生体内での半減期がきわめて短い5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は生体内で徐々に放出することによつて長時間にわたつて腫瘍細胞と5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを接触させられると考えられ、本発明の化合物の高い抗腫瘍効果を裏付けている。

本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体は上述のとおり、優れた抗腫瘍効果を有す



るものであり、従つて本発明によれば一般式〔I〕で表わされる 5-フルオロー-2'-デオキシウリジン誘導体を有効成分とする抗腫瘍剤が提供される。

本発明の 5-フルオロー-2'-デオキシウリジン誘導体は、経口的にあるいは皮下、筋肉内、静脈内、経皮、直腸内等の非経口的に投与される。なかでも経口、静脈内投与が好適である。経口投与の剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、リポソーム剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプンなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成形することができる。丸剤、散剤、顆粒剤も同様に上記の賦形剤等を用いて通常の方法によつて成形することができる。液剤、懸濁剤は例えばトリカブリリン、トリアセチン、トリラウリンなどのグリセリンエステル類；ココナッツ油、分画ココナッツ油などの植物油；エタノールなどのアルコール類などを用いて通常の方法によつて成形される。カプセル剤は顆粒



剤、散剤などをハードゼラチンカプセルに充填することによつて、あるいは液剤をソフトゼラチンカプセルに充填することによつて成形される。

皮下、筋肉内、静脈内投与の剤型としては、水性あるいは非水性溶液剤、懸濁剤、乳化剤、リボソーム剤などの形態にある注射剤がある。非水溶性溶液剤、懸濁剤は、例えばプロピレンクリコール、ポリエチレンクリコール、オリーブ油、オレイン酸エチルなどが用いられ、これらに必要に応じて防腐剤、安定剤などが添加される。水性溶液剤の場合には、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリソルベート 20、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの界面活性剤を可溶化剤として加えることができる。乳化剤およびリボソーム剤の形成のために用いる脂質は、植物油、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジン酸コレステロールなどがあげられる。乳化剤およびリボソーム剤の安定化剤としてはデキストラン、アルブミン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉などが用いられる。



る。注射剤は通常バクテリア保留フィルターをとおす濾過、殺菌剤の配合等の処理を適宜行うことによつて無菌化される。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの脂肪油、ワセリン等を用いて通常の方法により成形され、クリーム剤は脂肪油あるいはジエチレンクリコール、ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によつて成形される。
5

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルあるいはカカオ脂等を用いた坐剤などが用いられる。

本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体の投与量は、患者の年令、性別、疾患の程度、剤型などによつて異なるが、通常 $0.005\sim 9$ mg/kg/日、好ましくは $0.01\sim 4$ mg/kg/日である。
15

本発明の薬剤中に含有せしめる5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体の量は、かかる投与量から決定される。例えば錠剤、カプセル剤、注射剤などの剤型中に通常 $0.1\sim 180$ mg、好ましくは $0.2\sim 80$ mgの5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体が含有される。
20

本発明の5-フルオロー-2'-デオキシリジン



誘導体は2種以上を適宜選択して併用投与することも出来る。

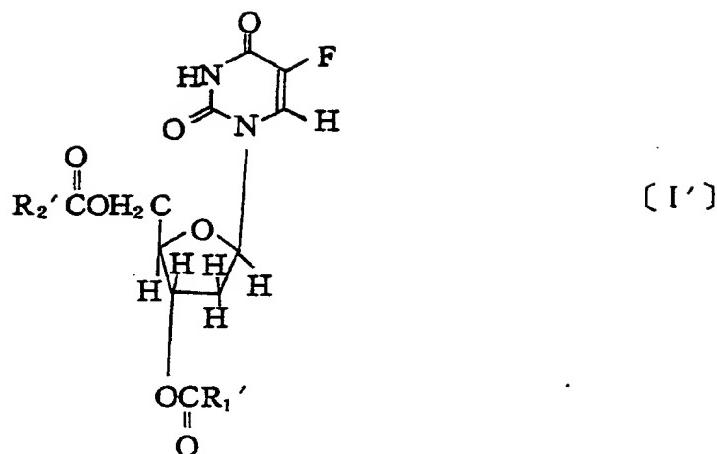
一般式[I]で表わされる本発明の5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体で、R₁, R₂が炭素数9~14のアルキル基である場合の化合物は、

5 例えは、Biochemical Pharmacology, 14, 1605 (1965)に示されている如く、いずれも公知の方法で合成することができる。すなわち、例えは5-フルオロ-2'-デオキシリジンと対応する酸ハロゲン化物又は酸無水物とを、ビリジン、トリアルキルアミン等の有機塩基の存在下に反応せしめる通常の方法によつて合成することができる。

10 R₁, R₂が炭素数9, 11, 13のアルキル基である本発明の5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体はBiochemical Pharmacology, 14, 1605 (1965)に具体的に開示されており公知化合物である。

15 一般式[I]で表わされる本発明の5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体で、R₁, R₂が、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1~18のアルキル基である場合、すなわち下記式[I']

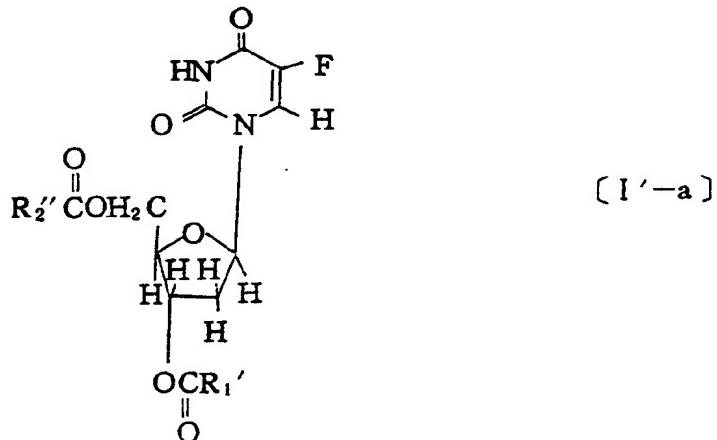




式中、 R_1' 、 R_2' は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。

5 で表わされる 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩は新規化合物である。

かかる化合物は、次の方法によつて合成することができる。

(i) R_1' と R_2' が同一の場合 R_1' と R_2' が同じ場合すなわち下記式 [I'-a]

5

式中、 R_1' 、 R_2'' は同じであり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基を表わす

で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体は、5-フルオロ-2'-デオキシリジンと下記式 [II]

10



[R_1' は上記に同じ]

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体を塩基の存在下で反応させることによつて製造することができる。

15

式 [II] のカルボン酸の反応性誘導体としては、対応する酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物、酸無水物、混合酢無水物、活性化エステ



ル又は活性化酸アミド等が挙げられる。なかでも酸塩化物、酸臭化物などの酸ハロゲン化物が好ましい。

カルボン酸もしくはその反応性誘導体と5-フルオロー-2'-デオキシリジンとを反応せしめる際に用いる塩基としては例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、2,6-トルチジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基類；炭酸アルカリ、酢酸アルカリなどの無機塩基類が挙げられる。なかでもピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基類が好ましい。反応溶媒としては、塩基として有機塩基類を用いるときは、有機塩基類がそのまま溶媒として使用される。有機塩基類のほかには例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；塩化メチレン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類などの非極性溶媒が好ましい溶媒として挙げられる。反応せしめる際の使用量は、一般式〔II〕で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体は、5-フルオロー-2'-デオキシリジンに対して2倍モル以上用いられ、また塩基は2倍モル以上用



いられる。反応温度は、反応の初期には冰冷下で行い、次いで室温で反応を行うのが好ましい。反応時間は、反応する化合物の種類、量等によつて異なるが、通常1～5時間程度である。

5 かくして本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体が得られるが、更に必要に応じて、薬理学的に許容される塩を得るために塩生成反応に付してもよい。塩生成反応は通常の方法によつて行われる。例えば水酸化ナトリウム、
10 水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、アンモニア、トリメチルアミン、モノエタノールアミン、モルホリンなどを5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体と通常の方法で中和反応せしめることによつて5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の分子中のカルボキシル基の塩が得られる。

15 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体と、無機酸、有機カルボン酸、有機スルホン酸等とを、有機溶媒中で接触せしめることによつて5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の酸付加塩を得ることができる。

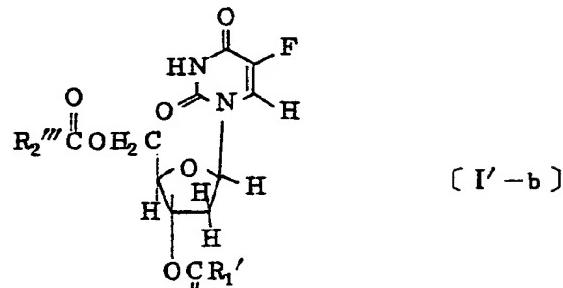
20 反応後に目的物を単離精製するには、通常の方法、例えば再結晶、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー等の手段によつて行



うことができる。

(ii) R_1' と R_2' が異なる場合

R_1' と R_2' が異なる場合すなわち下記式 [I'-b]

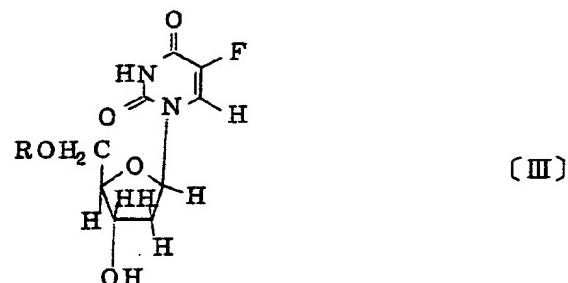


5

[式中、 R_1' 、 R_2''' は異なり、それぞれ置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。]

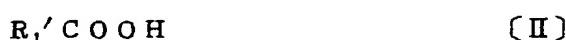
で表わされる 5 - フルオロ - 2' - デオキシリブン誘導体は、下記式 [III]

10



[式中、R は保護基を表わす。]

で表わされる化合物と下記式 [II]



[R_1' は上記に同じ。]

15

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘



導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで保護基を脱離せしめた後、下記式〔IV〕



(R_2'' は上記に同じ。)

5 で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで必要に応じて塩生成反応に付すことによつて製造される。

10 本発明で用いる前記式〔III〕で表わされる化合物においてRは保護基を示すが、保護基としては例えばトリフェニルメチル基、トリフェニルメトキシアセチル基等の立体障害性の高い保護基が挙げられる。前記式〔III〕の化合物は通常の方法で製造することができる。

15 式〔III〕の化合物と式〔II〕のカルボン酸もしくはその反応性誘導体との反応は、両者を等モル用いて反応させる以外は、前述したと同様の方法によつて行うことができる。

20 保護基の脱離は、酸性あるいはアルカリ性の通常の加水分解条件で行うことができる。例えば、酢酸水溶液、塩酸水溶液などの酸性条件下、あるいはアンモニア性メタノール溶液などのアルカリ性条件下で行うことができる。

保護基の脱離後の式〔IV〕のカルボン酸もしく



はその反応性誘導体との反応は、式 [N] のカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを等モル用いる以外は、前述したと同様の方法によつて行うことができる。また塩生成反応も前述したと同様の方法によつて行うことができる。

かくして本発明の5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩が製造される。

以下本発明を実施例により更に詳細に説明する。

10 実施例 1

3', 5'-ジアデイビル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの合成

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン 250 mg
 (1.01 mmole) を 10 ml の無水ピリジンに溶解し、
 15 氷冷攪拌下、アディポイルクロリド 800 mg (4.37
 mmole) を約3時間かけて加え、室温で一夜攪拌
 した。反応混合物を 50 ml の氷水中に注ぎ 1 時間
 攪拌の後、2 N 塩酸を加え pH を 4.00 とし、20
 ml の酢酸エチルで3回抽出した。酢酸エチルを
 20 減圧下室温で留去して得られた粗生成物をクロロ
 ホルムに溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラ
 フィーに付し、クロロホルム-エタノール
 [(95:5)~(90:10)] 滲出部分を集め濃縮し



て 3',5' - ジアデイピル - 5 - フルオロ - 2' - デ
オキシウリジンを得た。収率 40% であつた。

UV(λ_{max}) : 209 nm, 268 nm

NMR(δ TMS_{CDCl₃-D₃COD}) :

5

1.5 - 1.8 (m, 8 H), 2.1 - 2.5 (m, 10 H)

4.2 - 4.4 (m, 3 H), 5.1 - 5.3 (m, 1 H), 6.3 (t, 1 H),
7.9 (d, 1 H, J = 6.5 Hz).

m.p. : 44 - 45°C

実施例 2

10

3',5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' - デ

オキシウリジンの合成

15

5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン 220 mg
(0.89 mmole) を 3 ml の無水ピリジンに溶解し、
室温で無水グルタル酸 280 mg (2.46 mmole) を
加え、室温で一夜さらに 80°C で 3 時間攪拌した。

20

反応混合物を 30 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の
後 2 N - 塩酸を加え pH を 4.00 とし、15 ml の酢
酸エチルで 3 回抽出した。酢酸エチルを減圧下室
温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに
溶かしシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
し、クロロホルム - エタノール [(93 : 7) ~
(88 : 12)] 溶出部分を集め濃縮して油状の
3',5' - ジグルタリル - 5 - フルオロ - 2' - デオ



キシウリジンを得た。収率 70 % であつた。

UV(λ_{max}) : 209 nm, 268 nm

NMR (δ _{D₃COD}^{TMS}) :

1.7 - 2.2 (m, 4 H), 2.2 - 2.7 (m, 10 H),

5 4.2 - 4.5 (m, 3 H), 5.2 - 5.4 (m, 1 H),

6.25 (t, 1 H), 7.92 (d, 1 H, J = 6.5 Hz).

実施例 3

3',5' - ジスクシニル - 5 - フルオロ - 2' - デ

オキシウリジンの合成

10 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジン 500 mg
 (2.02 mmole) を 6 ml の無水ピリジンに溶解し、室温で無水コハク酸 500 mg (5.00 mmole) を加え室温で一夜攪拌した。反応混合物を 60 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の後 2 N - 塩酸を加え pH を 4.00 とし 30 ml の酢酸エチルで 3 回抽出した。
 15 酢酸エチルを減圧下室温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶かしシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム - エタノール [(90 : 10) ~ (85 : 15)] 溶出部分を集め濃縮して 3',5' - ジスクシニル - 5 - フルオロ - 2' - デオキシウリジンを得た。収率 80 % であつた。

UV(λ_{max}) : 209 nm, 268 nm



NMR (δ _{D₃COD}^{TMS}) :

2.5 - 2.7 (m, 10 H), 4.2 - 4.4 (m, 3 H),
 5.2 - 5.4 (m, 1 H), 6.2 5 (t, 1 H),
 7.9 2 (d, 1 H, J = 6.5 Hz).

5 m.p. : 116 - 117°C

実施例 4

3',5' - ビス - (β - カルボキシウンデカノイル) - 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジンの合成

10 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジン 500 mg
 (2.02 mmole) と 4 - ジメチルアミノピリジン
 12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン
 に溶解し室温で無水 n - オクチルコハク酸 1200
 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌した。反
 15 応混合物を 100 ml の氷水中に注ぎ 1 時間攪拌の
 後 2 N - 塩酸を加え pH を 4.0 とし 50 ml のクロロ
 ホルムで 3 回抽出した。クロロホルムを減圧下室
 温で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに
 溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに
 付しクロロホルム - エタノール (100 : 0) ~
 20 (97 : 3) 溶出部分を集め濃縮して 3',5' - ビ
 ス - (β - カルボキシウンデカノイル) - 5 - フ
 ルオロ - 2' - デオキシリジンを得た。収率は



8.5%であった。

UV(λ_{max}) : 209 nm, 268 nm

NMR ($\delta^{\text{TMS}}_{\text{CDCl}_3}$) :

0.85 (t, 6H), 1.3 (s, 28H), 2.1 - 2.9 (m, 8H),

5 4.2 - 4.4 (m, 3H), 5.1 - 5.2 (m, 1H),

6.15 (t, 1H), 7.9 (d, 1H, J = 6.5 Hz).

実施例 5

3',5' - ビス(β-カルボキシトリデカノイル)

- 5 - フルオロ-2' - デオキシリジンの合成

10 5 - フルオロ-2' - デオキシリジン 500 mg
 (2.02 mmole) と 4 - ジメチルアミノピリジン
 12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の 無水ピリジン
 に 溶解し 室温で 無水 n - テシルニハク酸 1340
 mg (5.0 mmole) を 加え 室温で 一夜 搅拌した。 反
 応混合物を 100 ml の 氷水中に 注ぎ、 1時間 搅拌
 の後、 2N - 塩酸を 加え pH を 4.0 とし 50 ml の ク
 ロロホルムで 3回 抽出した。 クロロホルムを 減圧
 下室温で 留去して 得られた粗生成物を クロロホル
 ムに 溶かし シリカゲルカラムクロマトグラフィー¹
 15 に 付し クロロホルム - エタノール (100 : 0)
 ~ (98 : 2) 溶出部分を 集め 濃縮して 3',5' -
 ビス-(β-カルボキシトリデカノイル) - 5 -
 20 フルオロ-2' - デオキシリジンを得た。 収率は



80%であつた。

UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$) : 209 nm, 268 nm

NMR ($\delta^{\text{TMS}}_{\text{CDCl}_3}$) :

0.85 (t, 6 H), 1.3 (s, 36 H), 2.1-2.9 (m, 8 H)

5 4.2-4.4 (m, 3 H), 5.1-5.2 (m, 1 H),

6.15 (t, 1 H), 7.9 (d, 1 H, $J=6.5 \text{ Hz}$).

実施例 6

3',5' - ビス - (β - カルボキシペンタデカノイル) - 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジンの

合成

10 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジン 500 mg
 (2.02 mmole) と 4 - ジメチルアミノピリジン
 12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン
 に溶解し室温で無水n-ドデシルコハク酸 1480
 15 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌の後 2 N
 一塩酸を加え pH を 4.0 とし、50 ml のクロロホルム
 で 3 回抽出した。クロロホルムを減圧下室温で
 留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶かし、
 シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し
 クロロホルム - エタノール (100 : 0) ~ (98
 20 : 2) 溶出部分を集め濃縮して 3',5' - ビス -
 (β - カルボキシペンタデカノイル) - 5 - フル
 オロ - 2' - デオキシリジンを得た。収率は 80



% であつた。

UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$) : 209 nm, 268 nm

NMR ($\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$) :

0.85 (t, 6 H), 1.3 (s, 44 H), 2.1–2.9 (m, 8 H)

5 4.2–4.4 (m, 3 H), 5.1–5.2 (m, 1 H),

6.15 (t, 1 H), 7.9 (d, 1 H, $J=6.5 \text{ Hz}$).

実施例 7

3',5'–ビス–(3–カルボキシ–3–メチル
–ペンタノイル)–5–フルオロ–2'–デオキシ

10 ウリジンの合成

5–フルオロ–2'–デオキシウリジン 500 mg
 (2.02 mmole) と 4–ジメチルアミノピリジン
 12.2 mg (0.1 mmole) を 15 ml の無水ピリジン
 に溶解し室温で無水 3,3–ジメチルグルタル酸
 15 710 mg (5.0 mmole) を加え室温で一夜攪拌の
 後、2 N–塩酸を加え pH を 4.0 とし 50 ml の酢酸
 エチルで 3 回抽出した。酢酸エチルを減圧下室温
 で留去して得られた粗生成物をクロロホルムに溶
 かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
 20 しクロロホルム–エタノール (100:1) ~
 (95:5) 滴出部分を集め濃縮して 3',5'–ビ
 ス–(3–カルボキシ–3–メチル–ペンタノイ
 ル)–5–フルオロ–2'–デオキシウリジンを得



た。収率は 90 % であつた。

UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$) : 209 nm, 268 nm

NMR ($\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$) :

5 1.12 (s, 12 H), 1.9 - 2.5 (m, 10 H), 4.2 - 4.4
(m, 3 H), 5.1 - 5.2 (m, 1 H), 6.2 (t, 1 H),
7.9 (d, 1 H, J = 6.5 Hz).

実施例 8

5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体の 抗腫瘍活性（腹腔内投与）

10 本発明の 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン
誘導体について、マウス白血病 L1210 に対する抗
腫瘍効果を親化合物の 5-フルオロ-2'-デオキ
シウリジンおよび他の公知の抗腫瘍剤と比較した。

15 移植 7 日目のマウス白血病 L1210 腹水腫瘍細胞
 10^5 個を BDF マウス (6 週, Ca 2 4 ♀, 1 群
: 5 匹) の腹腔内に移植し、実験に供した。

腫瘍細胞移植 24 時間後より、1 日 1 回 5 日間
薬剤を連続腹腔内投与した。

20 薬剤の抗腫瘍効果は、薬剤投与群の生存期間を
対照群（薬剤無投与）のそれに対する増加割合で
示した。

すなわち、対照群に比し 30 % 生存期間を延長
させるに要する薬剤投与量を ILS₃₀ とし、最大延



命率 (Max. ILS(%)) を示すに要する投与量を ILS_{max} として表わした。また、 ILS_{max} / ILS₅₀ を治療係数としてその薬剤の安全性を示す指標とした。

5 結果は第1表に示したとおりである。

第1表

化 合 物	抗 腫 瘍 活 性 ILS_{50} ($\mu\text{mo l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$)	抗 腫 瘍 活 性 ILS_{max} ($\mu\text{mo l} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$)	Max. ILS (%)	治療係数 (ILS _{max} / ILS ₅₀)
本発明化合物				
3',5'-ジデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	1.8	180	52	10.0
3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	1.0	45	62	45.0
3',5'-ジテトラデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	—	4.5	61	—
3',5'-ジアデイビル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	1	20	58	20.0
比較化合物				
5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	200	400	54	2.0
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	10	40	38	4.3
3',5'-ジシリミトイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.8	4.0	55	5.0



第1表からわかるように本発明の化合物は、極めて低用量で抗腫瘍効果を発現し、また治療係数も極めて大きい。

実施例 9

5 5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体の
抗腫瘍活性（経口投与）

本発明の化合物中 3',5'-ジデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジン、3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジンおよび 3',5'-ジテトラデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジンについて、マウス白血病 L1210 に対する抗腫瘍効果を親化合物の 5-フルオロー-2'-デオキシリジンおよび 3',5'-ジオクタノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジンと比較した。

移植 7 日目のマウス白血病 L1210 の腹水腫瘍細胞 1×10^5 個を BDF₁ マウス (8~6 週, Ca 2~4 g, 1 群: 5 匹) の腹腔内に移植し、実験に供した。

腫瘍細胞移植 2~4 時間後より、1 日目、3 日目および 5 日目の 3 回薬剤を経口投与した。

薬剤の抗腫瘍効果は、薬剤投与群の生存期間を対照群（薬剤無投与）のそれに対する増加割合で示した。



結果を第2表に示す。第2表からわかるように
本発明の化合物に含まれる3',5'-ジデカノイル
-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン3',5'-
ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウ
リジンおよび3',5'-ジテトラデカノイル-5-
フルオロ-2'-デオキシウリジンは経口投与にお
いても親化合物である5-フルオロ-2'-デオキ
シウリジンおよび3',5'-ジオクタノイル-5-
フルオロ-2'-デオキシウリジンに比べ高い抗腫
瘍効果を示した。
10



第 2 表

化 合 物	投 与 量 (mg/kg/day)	I L S (%)	体 重 变 化 (1-4 d, g/mouse)
本発明化合物			
3',5' -ジデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシウリジン	1 0 3 0 1 0 0 3 0 0	7 2 6 1 5 2 0	- 0.8 - 1.4 - 2.4 - 3.8
3',5' -ジドデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシウリジン	1 0 3 0 1 0 0 3 0 0	0 5 1 5 4 0	+ 1.0 + 1.0 0 - 2.6
3',5' -テトラデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジン	1 3 1 0 3 0 1 0 0	3 3 2 7 3 3 1 7	+ 2.2 + 2.0 - 0.8 - 1.4 - 2.4
比較化合物			
5-フルオロー-2'-デオキシリジン	1 0 3 0 1 0 0 3 0 0	1 5 1 0 1 5 1 0	+ 0.6 + 1.8 - 4.2 - 5.2
3',5' -ジオクタノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジン	1 0 3 0 1 0 0 3 0 0	- 5 3 - 5 5	+ 1.8 + 1.6 - 2.8 - 2.2
コ ン ト ロ ー ル	-	0	+ 0.4



実施例 10

5-フルオロー-2'-デオキシウリジン誘導体の
エステラーゼによる加水分解速度

本発明の5-フルオロー-2'-デオキシウリジン誘導体について、ブタ肝臓より抽出したエステラーゼを用いて酵素的加水分解による親薬物(5-フルオロー-2'-デオキシウリジン)の放出速度を測定した。

薬剤を $10\text{ }\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で等張りに酸緩衝液($\text{pH }7.00$)に溶解し、 37°C でブタ肝臓より抽出したエステラーゼ(シグマ社製)を酵素濃度 $0.03\text{ units}/\text{ml}\sim 150\text{ units}/\text{ml}$ となるように加えた後経済的にサンプル($10\text{ }\mu\text{l}$)をHPLCカラムに注入して酵素反応によつて放出された5-フルオロー-2'-デオキシウリジン量を測定した。

各酵素濃度において、加えた5-フルオロー-2'-デオキシウリジン誘導体の $1/2$ 量が、親薬物に変換されるのに要した時間($t_{1/2}$)を酵素による加水分解速度の指標として示した。

結果は第3表の通りである。



第 3 表

化 合 物	酵 素 濃 度 (u n i t s / ml)	t 1 / 2 (m i n)
本発明化合物		
3',5' -ジデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.3 0.6	140 72
3',5' -ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	150	4000
3',5' -ジアデイピル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	6.0 12.0	438.7 216.5
3',5' -ジグルタリル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	150.0	437.2
3',5' -ジスクシニル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	150.0	3224.0
比較化合物		
3',5' -ジプロパノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	3.0 6.0	47.4 24.2
3',5' -ジブタノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.75 1.50	42.4 21.7
3',5' -ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.045 0.075 0.15	32.5 24.0 10.0
3',5' -ジオクタノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	0.03 0.045	18.2 15.6



第3表からわかるように本発明の化合物は、酵素反応によつて親薬物(5-フルオロ-2'-デオキシウリジン)を放出する速度が極めて遅く、生体内に投与後生体内の酵素系で徐々に5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを放出する性質を有することが支持される。

実施例 1 1

プラズマ中の酵素系による薬剤からのFUDRの放出挙動

ラットプラズマ(20%)中pH 7.0, 37°Cでの本発明化合物からの5-フルオロ-2'-デオキシウリジン(FUDR)の放出速度を測定した。

等張リン酸緩衝液によつて希釈したプラズマに本発明化合物を 4×10^{-5} M(FUDR 9.85 μg/ml IC相当)の濃度になるように加え、37°Cでインキュベートした。経時的にサンプル(10 μl)をHPLCカラムに注入して酵素反応によつて放出された5-フルオロ-2'-デオキシウリジン量(μg/ml)を測定した。

結果は第4表に示した通りである。

第4表からわかるように本発明の化合物は3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよび3',5'-ジオクタノイル-5-フ



ルオロ-2'-デオキシウリジンとの比較でラットのプラズマ中において親薬物を放出する速度が極めて遅く、生体に投与後生体内で徐々に5-フルオロ-2'-デオキシウリジンを放出する性質を有することが明らかである。

第4表

化 合 物	5-フルオロ-2'-デオキシウリジンの放出量($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	100分後	200分後	300分後	400分後	500分後
本発明化合物					
3',5'-ジデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	4.7	6.7	7.8	8.5	9.3
3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	1.2	2.2	2.9	3.8	4.2
比較化合物					
3',5'-ジヘキサノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	7.8	9.85	-	-	-
3',5'-ジオクタノイル-5-フルオロ-2'-デオキシウリジン	9.85	-	-	-	-



実施例 1 2

注射剤の製造

本発明の化合物（3,5-ジミリストイル-5-フルオロー-2'-デオキシウリジン）及び0.5～1%のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を水溶液（pH 6.00～7.50）に溶解し1ml中に0.3mg～1mgを含む注射剤を得た。

実施例 1 3

錠剤の製造

10	通常の方法により下記組成の錠剤を製造した。
	本発明の化合物 50 mg
	(3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシウリジン)
	乳 糖 50 mg
	コーンスターク 40 mg
15	カルボキシメチルセルロースカルシウム 57 mg
	ステアリン酸マグネシウム 3 mg
	計 200 mg

実施例 1 4

カプセル剤の製造

20 1カプセルが下記組成を有する硬質ゼラチンカプセルを通常の方法により製造した。



本発明の化合物	10 mg
(3',5'-ジテトラデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジン)	
乳 糖	120 mg
結晶セルロース	67 mg
5 ステアリン酸マグネシウム	3 mg
計	200 mg

実施例 15

リポソーム製剤の製造

レシチン 26 mg, コレステロール 5 mg 及び本発明化合物 (3',5'-ジドデカノイル-5-フルオロー-2'-デオキシリジン) 40 mg を含有する生理食塩水を用いて、通常に従い超音波処理によつてリポソーム製剤を得た。

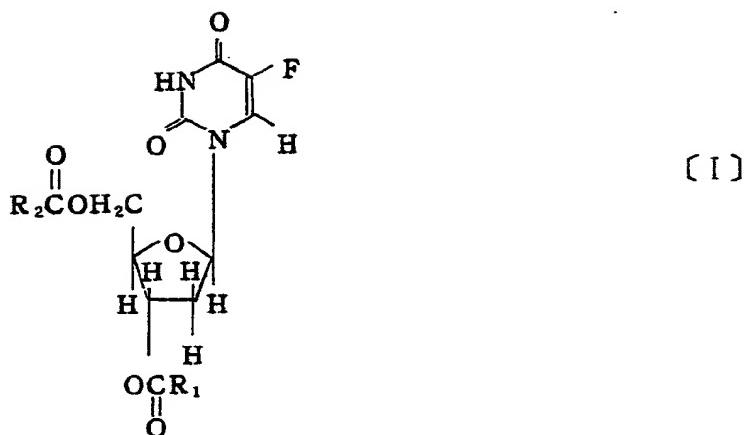
産業上の利用可能性

本発明の 5-フルオロー-2'-デオキシリジン誘導体は低用量で高水準の抗腫瘍効果を示しかつ安全性に於いて著しく優れており、生体内での 5-フルオロー-2'-デオキシリジンの徐放化性能に於いても優れており、従つて悪性腫瘍の治療剤として極めて有用である。



請求の範囲

1. 下記式 [I]



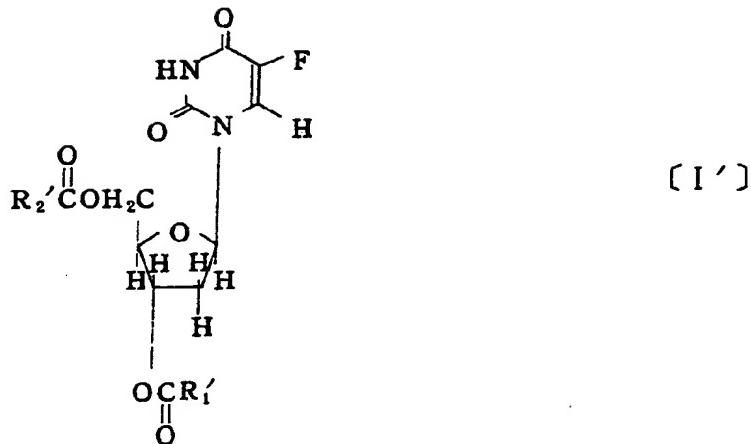
式中、 R_1 、 R_2 は同一もしくは異なり、置換基
としてカルボキシル基を有する炭素数 1~18
のアルキル基、または炭素数 9~14 のアルキ
ル基を表わす。

で示される 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン
誘導体又はその薬学的に許容しうる塩を有効成分
として含有する抗腫瘍剤。

2. 経口又は静脈内投与形態にある請求の範囲第 1
項記載の抗腫瘍剤。
3. 錠剤、カプセル剤又は注射剤である請求の範囲
第 1 項記載の抗腫瘍剤。
4. 5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体を
0.1~180 mg 含有する請求の範囲第 1 項~第 3
項のいずれか 1 項記載の抗腫瘍剤。



5. 下記式 [I']



5

[式中、 R_1' 、 R_2' は同一もしくは異なり、置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。]

で表わされる 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩。

6. 5 - フルオロ - 2' - デオキシリジンと下記式 [II]

10



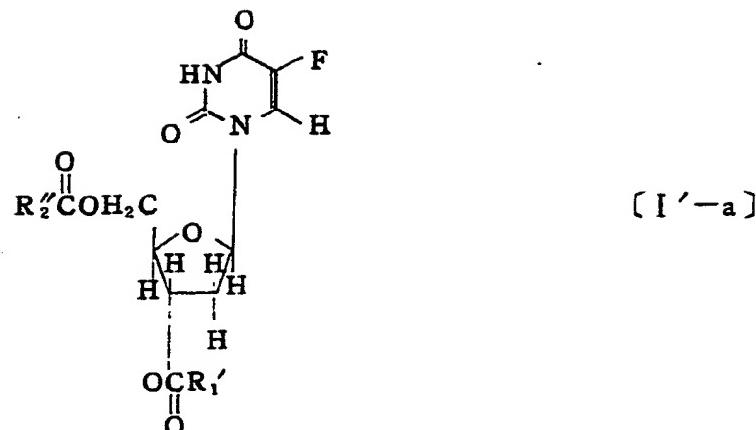
[II]

[式中、 R_1' は置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。]

15

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを反応せしめ、必要に応じて塩生成反応に付することを特徴とする下記式 [I'-a]

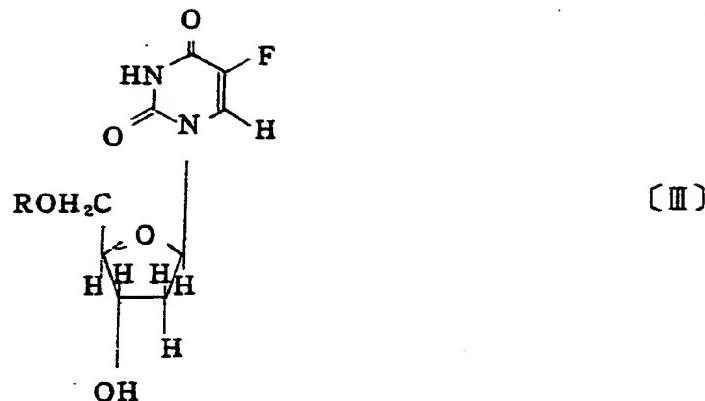




[式中、 R_1' と R_2'' とは同じであり、置換基として
カルボキシル基を有する炭素数1～18のアルキル基を表わす。]

で表わされる5-フルオロ-2'-デオキシウリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩の製造法。

7. 下記式〔III〕



[式中、Rは保護基を表わす。]

で表わされる化合物と下記式〔II〕



[R_1' は上記に同じ。]



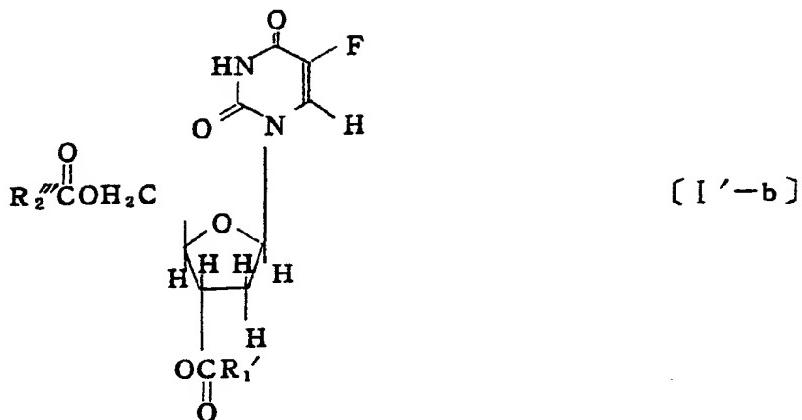
て表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで保護基を脱離せしめた後下記式〔N〕



5 [R_2'' は上記に同じ。]

で表わされるカルボン酸もしくはその反応性誘導体とを塩基の存在下で反応せしめ、次いで必要に応じて塩生成反応に付することを特徴とする下記式〔I'-b〕

10



式中、 R_1' 、 R_2'' は異なり、それぞれ置換基としてカルボキシル基を有する炭素数 1 ~ 18 のアルキル基を表わす。

15

で表わされる 5-フルオロ-2'-デオキシリジン誘導体又はその薬学的に許容しうる塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/JP84/00368

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl ³ C07H 19/06, A61K 31/70		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁴		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07H 19/06, A61K 31/70	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT¹⁴		
Category ⁶	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸
Y	Biochemical Pharmacology, Vol. 14, No. 11 (1965), Y. Nishizawa, et al., P.1605-1619	1 - 7
Y	Biochemical Pharmacology, Vol. 15, No. 5 (1966), J. E. Casida, et al., P. 627-644	1 - 7
A	JP,A,58-49315 (Mitsui Seiyaku Kogyo Kabushiki Kaisha) 23.March.1983 (23.03.83)	1 - 7
A	US, A, 4118484 (The Upjohn Co.) 3.October.1978 (03.10.78)	1 - 7
A	JP,A,51 - 59880 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) 25.May.1976 (25.05.76)	1 - 7
<p>* Special categories of cited documents:¹⁹</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"S" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search ²⁰ October 12, 1984 (12.10.84)	Date of Mailing of this International Search Report ²¹ October 22, 1984 (22.10.84)	
International Searching Authority ²² Japanese Patent Office	Signature of Authorized Officer ²³	

国際調査報告

国際出願番号 PC./JP 84 / 00368

I. 発明の属する分野の分類

国際特許分類(IPC)

Int. Cl³ C07H 19/06, A61K 31/70

II. 国際調査を行った分野

調査を行った最小限資料

分類体系	分類記号
IPO	C07H 19/06, A61K 31/70

最小限資料以外の資料で調査を行ったもの

III. 関連する技術に関する文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	Biochemical Pharmacology, 第14巻、第11号、(1965), Y.Nishizawa, et al, P.1605-1619	1-7
Y	Biochemical Pharmacology, 第15巻、第5号、(1966), J.E.Gasida, et al, P. 627-644	1-7
A	JP,A,58-49315(三井製薬工業株式会社) 23.3月.1983(23.03.83)	1-7
A	US,A,4118484(The Upjohn Co.) 3.10月.1978(03.10.78)	1-7
A	JP,A,51-59880(旭化成工業株式会社) 25.5月.1976(25.05.76)	1-7

*引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の
 後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリーの文献

IV. 認証

国際調査を完了した日 12.10.84	国際調査報告の発送日 22.10.84
国際調査機関 日本特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 佐伯とも子 407252